

J. Clin. Chem. Clin. Biochem.

Vol. 25, 1987, pp. 823–828

© 1987 Walter de Gruyter & Co.
Berlin · New York

Harnenzyme im Experiment und in der Klinik

Bericht über ein Symposium der Humboldt-Universität Berlin und des Bezirkskrankenhauses Frankfurt/Oder in Frankfurt/Oder (DDR), 22. – 25. 4. 1987

Von K. Jung und U. Burchardt

(Eingegangen am 14. Juli 1987)

Zusammenfassung: Es wird über ein Symposium berichtet, das sich ausschließlich der Problematik „Harnenzyme“ widmete. Auf dem Symposium mit 58 Teilnehmern aus 10 Ländern wurde in 39 Vorträgen der aktuelle Wissensstand der Harnenzymdiagnostik von der Grundlagenforschung bis zur klinischen Anwendbarkeit dargelegt und diskutiert. Der Bericht faßt die wesentlichen Punkte der Vorträge und Diskussionen zusammen.

Urine enzymes in research and in the clinic

Report on the Symposium of the Humboldt-Universität Berlin and the Bezirkskrankenhaus Frankfurt/Oder Frankfurt/Oder, April 22–25, 1987

Summary: The symposium was dedicated exclusively to the subject of urine enzymes. Thirty nine lectures were given, in which 58 participants from 10 countries presented and discussed our present state of knowledge in the field of urine enzyme diagnosis, covering all aspects from fundamental research to its clinical application. This report summarizes the essential points of interest that arose from the lectures and discussions.

Vortragende:

U. Burchardt, Frankfurt/Oder
A. Dörfler, Halle/Saale
E. Dreller, Halle/Saale
U. C. Dubach, Basel
T. Gruev, Skopje
W. G. Guder, München
K. D. Grützmann, Berlin*)
R. J. Haschen, Halle/Saale
A. Hempel, Berlin*)
R. Hrisoho, Skopje
H. J. Hütter, Halle/Saale
B. Illek, Bratislava
K. Jung, Berlin*)
H. Knopke, Meerane
P. Kotanko, Innsbruck
K.-H. Lenski, Frankfurt/Oder
H. Liebert, Jena
H. Mattenheimer, Chicago

U. Metz-Kurschel, Essen
M. Nekulova, Brno
E. Nesener, Berlin*)
R. Pantscheva-Haschen, Halle/Saale
M. Pergande, Berlin*)
R. G. Price, London
J. Schabel, Halle/Saale
J. Scherberich, Frankfurt/Main
R. Schirrow, Berlin*)
E. Schimke, Berlin*)
B.-D. Schulze, Berlin*)
G. Schulze, Berlin*)
S. Sonkodi, Szeged
P. H. Whiting, Aberdeen
A. Wiecek, Katowice
H. Wisser, Stuttgart

*) Deutsche Demokratische Republik

Einführung

Obwohl in den letzten Jahren neue Erkenntnisse über die Präanalytik und Analytik bei Harnenzymbestimmungen gewonnen wurden, bestehen über die diagno-

stische Aussagekraft und den klinischen Einsatz von Harnenzymbestimmungen kontroverse Auffassungen (Dubach). Die Interpretation der Ergebnisse ist aufgrund zahlreicher Einflußfaktoren und Störgrößen

schwieriger als die von Enzymuntersuchungen im Serum (1). Es war deshalb das Ziel der Veranstaltung, den aktuellen Wissensstand, die Probleme und Trends auf diesem Gebiet anhand von Vorträgen und Diskussionen aufzuzeigen. In Übersichtsreferaten und Originalbeiträgen wurden die biochemischen und pathobiochemischen Grundlagen der Harnenzymausscheidung, methodische Aspekte der Bestimmungen sowie das Verhalten der Harnenzyme bei verschiedenen Krankheiten (Nierenerkrankungen, Hypertonus, Diabetes mellitus), bei Nephrotoxizitätsfragen und nach Nierentransplantation besprochen. Die Zusammenfassungen der Vorträge sind in „Nieren- und Hochdruckkrankheiten“ 16, Heft 9 (1987) sowie in „Klinische Chemie, Mitteilungen“ 18, 178–197 (1987) veröffentlicht.

Biochemische und pathobiochemische Grundlagen

Die Interpretation von Veränderungen der Enzymausscheidung im Harn setzt die Kenntnis der Quellen und Freisetzungsmechanismen der Enzyme voraus. Die Bestimmung von Enzymen entlang des Nephrons haben neben der Charakterisierung des Stoffwechsels und der Transportprozesse in den verschiedenen Nephronabschnitten dazu beigetragen, die Herkunft der Harnenzyme und die pathobiochemischen Mechanismen der Enzymfreisetzung in den Harn besser zu verstehen (*Guder*). Harnenzyme können wie andere Harnproteine prärenalen, renalen und postrenalen Ursprungs sein. Über die intrarenale Lokalisation der Enzymaktivitäten liegen umfangreiche Literaturdaten für Versuchstiere vor (2). Erst vereinzelt sind solche Befunde beim Menschen und unter pathologischen Bedingungen erhoben worden (3, 4).

So werden geringere Enzymaktivitäten in geschädigten Tubulusabschnitten und kompensatorisch erhöhte Aktivitäten in den analogen, ungeschädigten Segmenten gefunden (*Scherberich*). Die meisten der im Harn gemessenen Enzyme entstammen dem proximalen Tubulus. Diese Enzyme sind zellbereichsspezifisch kompartimentiert: im Cytosol u. a. Lactatdehydrogenase, Glutathiontransferase, in den Lysosomen β -Glucuronidase, N-Acetyl- β -D-glucosaminidase und β -Galactosidase, in den Mikrovilli des Bürstensaums die Alaninaminopeptidase, alkalische Phosphatase, γ -Glutamyltransferase (*Scherberich*). Dabei wird eine Intranephronheterogenität beobachtet. So ist die alkalische Phosphatase parallel zur Oberfläche der Bürstensaummembran verteilt, während Alaninaminopeptidase und γ -Glutamyltransferase entlang der Pars convoluta zur Pars recta ansteigen. Ein ähnliches Verteilungsmuster gilt für die genannten lysosomalen Enzyme, die aber auch in distalen Nephronsegmenten

auftreten. Kallikrein ist nur im Verbindungsstück des distalen Konvoluts lokalisiert (*Guder*), Angiotensinase A in sehr hoher Aktivität im Glomerulum (*Scherberich*).

Ein Beispiel für die Altersabhängigkeit des Auftretens spezifischer multipler Formen von Enzymen ist die Alaninaminopeptidase: in Nieren von Neugeborenen wird sie als Polymeres gefunden. Sie zeichnet sich gegenüber den beiden im Erwachsenenharn gefundenen Formen K_1 (Proteaseform) und K_2 (Membranassoziat-Form) durch einen hohen Gehalt an N-Acetylneuraminsäure aus, verhält sich identisch wie die adulten Formen hinsichtlich der Spaltung der β -Naphthylamidsubstrate, weist aber eine höhere hydrolytische Aktivität gegenüber Leucinamid und Leucylglycin auf (*Hütter*). Hemmversuche der Amino-peptidase-Aktivitäten im Urin machen es sehr wahrscheinlich, daß 4-Nitroanilid- und Amidsubstrate von Alanin und Leucin durch das gleiche mikrosomale (oder membran-gebundene) Enzym gespalten werden, ein Leucinamid-spaltendes (wahrscheinlich) cytosolisches Enzym in wechselnder Konzentration im Urin erscheint und außerdem ein spezifisches, nur Alaninamid-spaltendes Enzym existiert (*Mattenheimer*).

Die Lokalisation der Enzyme in den Substrukturen, die Schwere der Schädigung und die Empfindlichkeit des jeweiligen Nephronabschnittes gegenüber der schädigenden Noxe sind bestimmende Faktoren für die Enzymfreisetzung aus der Niere in den Harn. So ist der proximale Tubulus aufgrund seiner geringen glykolytischen Aktivität der sensibelste Abschnitt des Nephrons gegenüber hypoxischen Einflüssen (*Guder*). Die Instabilität der äußeren Plasmamembran unter ischämischen, toxischen und entzündlichen Einflüssen bedingt bereits bei geringgradigen Schädigungen das Auftreten cytosolischer Enzyme im Harn (*Scherberich*). Von den Bürstensaumenzymen lösen sich bei leichtgradigen Zellschädigungen zuerst die peripher liegenden Membranenzyme (z. B. Alaninaminopeptidase) ab, bei stärkerer Läsion treten vesikuläre Bürstensaumfragmente im Harn auf, die aber keine Ektoenzyme mehr enthalten (*Scherberich*). In Untersuchungen an perfundierten Schweinenieren, die einer unterschiedlich langen Ischämiezeit ausgesetzt wurden, spiegelte sich der Zellzustand (elektronenmikroskopische Aufnahmen) und der Effekt cytoprotektiver Maßnahmen (Gabe von Iloprost®, einem stabilen Prostacyclin-Analogen) im Enzymmuster wider (*Schabel*).

Da bei beträchtlichen Enzymurien vor allem die hydrophilen Formen der Plasmamembranenzyme, aber gleichzeitig auch lysosomale Enzyme vermehrt auftreten, wird geschlußfolgert, daß die hydrophilen For-

men der Ektoenzyme durch Hydrolyse freigesetzt werden (*Haschen*). Dafür werden lysosomale Kathepsine verantwortlich gemacht (*Dörfler, Hütter*). Nach dieser Theorie setzt die Hyperenzymurie eine verstärkte Bildung und Externalisierung des Inhalts von Lysosomen über eine Verschmelzung mit der Plasmamembran (sog. metabolische Aktivierung) oder einen intrazellulären Zerfall der Lysosomen (Nekrose) voraus (*Haschen*). Da im letzten Fall auch Mitochondrien zerstört werden, scheint die Differenzierung beider Mechanismen durch Bestimmung eines mitochondrialen Enzyms im Harn (z. B. mitochondriale Aspartataminotransferase) möglich zu sein (5).

Für Ratten lassen sich neben der bekannten Biorhythmik (6) auch deutliche Unterschiede der Enzymausscheidung in der Anfangsphase der Haltung in Stoffwechselkäfigen feststellen: Alaninaminopeptidase, alkalische Phosphatase und N-Acetyl- β -D-glucosaminidase zeigen erhöhte Aktivitäten während der ersten fünf Tage; für γ -Glutamyltransferase, Glutamatdehydrogenase und Aspartataminotransferase ist dies nicht nachweisbar (*Schirrow*). Ein Mehrtagesrhythmus der Ausscheidung für die Alaninaminopeptidase, Dipeptidylpeptidase IV und γ -Glutamyltransferase, wurde erstmals für den Menschen beschrieben (*Burchardt*). Die Periodenlängen betragen für die ersten beiden Enzyme etwa 10 Tage, für die γ -Glutamyltransferase 13 Tage. Diese infradianen Rhythmen weisen Schwankungsbreiten von 100% und mehr auf.

Methodische Aspekte

Als optimales Untersuchungsmaterial gilt der zweite Morgenharn (7) oder noch besser Harn, der zwischen 7 bis 11 Uhr nach einem standardisierten Trinkregime gewonnen wird (*Schulze*). Es wird vorgeschlagen, daß der Proband zwischen 7.00–9.00 Uhr innerhalb von 15 min 500 ml ungesüßten, dünnen schwarzen Tee zu sich nimmt, eine Stunde nach beendeter Aufnahme die Blase völlig entleert und während der folgenden 15 bis 30 min eine Urinprobe läßt. Dies gewährleistet kurze Verweilzeiten des Harns in der Blase und verhindert Enzyminaktivierungen. Die Stabilität (Abfall < 10%) der Alaninaminopeptidase, alkalischen Phosphatase, γ -Glutamyltransferase und N-Acetyl- β -D-glucosaminidase ist bei 37 °C und pH 5,5–7,5 über mindestens 2 Stunden gegeben. Außerdem wird durch diese Patientenvorbereitung die Diureseabhängigkeit der Harnenzymausscheidung vermindert: die intraindividuelle Streuung (Gesunde, nierenkranke Patienten; untersucht über 25 Arbeitstage) konnte dadurch von 18–29% auf 14–21% reduziert werden. Die Praktikabilität des Vorgehens wurde jedoch bezweifelt (*Burchardt*).

Zur Probenvorbereitung erweist sich die Gelfiltration (7) als Methode der Wahl. Im gelfiltrierten Harn sind die Enzyme stabiler (3 Tage bei 4 °C; 2 Monate bei –20 °C), vor allem werden aber die vielfältigen Störmöglichkeiten (Inhibitoren, Aktivatoren, scheinbare Aktivitäten, Arzneimittel) eliminiert (*Schulze*). Dies gilt zumindest für Enzyme, für die bisher aufgrund der geringen analytischen Empfindlichkeit der Methode keine hohe Verdünnung der Probe im Meßansatz möglich ist, z. B. für die Alaninaminopeptidase. Dieses Enzym wird durch die im Nativharn vorhandenen Aminosäuren und Ammoniak gehemmt (*Matenheimer*). Für die Aktivitätsbestimmung der N-Acetyl- β -D-glucosaminidase stehen jetzt Methoden zur Verfügung, die direkt mit Nativharn ausgeführt werden können (8, 9). Der Hemmeffekt durch interferierende Harnbestandteile wird vermieden, da diese Methoden aufgrund der höheren analytischen Empfindlichkeit (hohe molare lineare Absorbanz der Aglykonanteile) nur ein geringes Harnvolumen als Probe im Meßansatz erfordern. Zusätzlich ist die Substratkonzentration im Vergleich zum K_m -Wert hoch. Dadurch ist die kompetitive Hemmwirkung der Harnbestandteile nur gering. Dies kann aber auch mit dem bisher üblicherweise eingesetzten Substrat 4-Nitrophenyl-N-acetyl- β -D-glucosaminid erzielt werden, wenn eine für 37 °C optimierte Methode (8 mmol/l Substrat, 25 mmol/l Citrat/NaOH-Puffer, pH 4,2) verwendet wird ((10), *Nesener*). Die drei kolorimetrischen Methoden und der fluorimetrische Test korrelieren eng miteinander (Korrelationskoeffizient $r > 0,98$). Die Präzision in der Serie ($n = 10$) lag zwischen 0,7–2,5%, die Präzision von Tag zu Tag zwischen 2,6 und 6%.

Als analytisch empfindliche Methode zur Lysozymbestimmung im Urin wird ein Enzymimmunoassay empfohlen (*Pergande*). Die untere Nachweisgrenze ist im Vergleich zu turbidimetrischen Methoden (etwa 1 mg/l) 70-fach geringer. Lysozym eignet sich aufgrund seiner höheren Stabilität im Urin besser zur Erfassung einer tubulären Proteinurie als β_2 -Mikroglobulin.

Da kommerzielle Kontrollmaterialien für Harnenzyme nicht zur Verfügung stehen und Kontrollseren nicht das gesamte Muster der diagnostisch verwendeten Harnenzyme enthalten, ist die Durchführung der Qualitätskontrolle mit Schwierigkeiten verbunden. Zur internen Qualitätskontrolle wird mit Ethylenglycol stabilisiertes Material empfohlen ((11), *Grützmann*). In einem selbst bereiteten, bei –20 °C aufbewahrten Kontrollmaterial aus gelfiltriertem Harn unter Zusatz von 13 mmol/l Tris-Puffer (pH 7,0), 16 g/l Albumin und 5,8 mol/l Ethylenglycol sind die Enzyme Alaninaminopeptidase, alkalische Phosphatase, Ly-

sozym und N-Acetyl- β -D-glucosaminidase, nicht jedoch die γ -Glutamyltransferase über 12 Monate stabil (Stabilitätskriterium: Abfall < 10% gegenüber der Ausgangsaktivität). Nicht jede Ethylenglycolcharge ist zur Stabilisierung geeignet (*Grützmann*).

Die Harnenzymausscheidung wird am günstigsten als Harnenzym/Kreatinin-Quotient (z. B. U/mmol Kreatinin) angegeben (*Schulze*). Dadurch kann Spontanurin verwendet werden und die Diureseabhängigkeit der Enzymausscheidung wird besser ausgeglichen. Hierbei muß berücksichtigt werden, daß die Kreatininausscheidung sehr stark altersabhängig ist (*Hempel*). Während sich die katalytischen Konzentrationen der Harnenzyme von Erwachsenen und Kleinkindern nur unwesentlich unterscheiden, sind die auf Kreatinin bezogenen Harnenzymausscheidungen aufgrund dieser Tatsache im Kindesalter deutlich höher.

Harnenzyme bei verschiedenen krankhaften Zuständen

Anhand einer statistischen Analyse von Publikationen über Harnenzyme (Zeitraum 1975–1986) zeigt sich eine abnehmende Tendenz für die Bestimmung beim Menschen, eine zunehmende für die Bestimmung am Tier (*Dubach*). In der Schweiz werden nach einer Umfrage nur an 16% der größeren Spitäler diese Bestimmungen (nur Lysozym, N-Acetyl- β -D-glucosaminidase) eingesetzt. Die Bestimmungen konzentrieren sich heute auf die Erfassung von Nebenwirkungen nach Medikamentengabe, während der Einsatz im Hinblick auf die nosologische Diagnose von Nierenkrankheiten merklich abgenommen hat (*Dubach*). Diese allgemeinen Aussagen blieben nicht unwidersprochen (*Scherberich, Price*). So werden N-Acetyl- β -D-glucosaminidase-Aktivitätsbestimmungen bei Verdacht auf Nierenerkrankungen bzw. zur Ausschlußdiagnose empfohlen ((12), *Price*). Durch Harnenzymbestimmungen in Kombination mit anderen Untersuchungen (Proteinurienmuster mit SDS-Polyacrylamidgelelektrophorese) konnte bei unklaren Nierenbefunden die Biopsierate deutlich eingeschränkt werden (*Scherberich*). Bei chronisch nierenkranken Patienten (chronische Glomerulonephritis, chronische Pyelonephritis) mit normalen Kreatininwerten im Serum (< 106 μ mol/l) waren die N-Acetyl- β -D-glucosaminidase in 49%, die Alaninaminopeptidase in 43%, und die alkalische Phosphatase in 31% erhöht (*Schulze*). Eine eingeschränkte glomeruläre Filtrationsrate (< 78 ml/min) wurde dagegen nur bei 17%, eine erhöhte Proteinausscheidung (> 250 mg/24 h) nur bei 29% der Patienten gefunden. Auch die Aussagekraft der einfach bestimmbaren γ -Glutamyltransferase erreicht nicht die der N-Acetyl- β -D-glucosaminidase und ist keine

Alternative (*Illek*). Die Cu/Zn-Superoxiddismutase liefert dagegen ähnlich günstige Ergebnisse wie die N-Acetyl- β -D-glucosaminidase, ist aber bisher nur im Enzymimmunoassay bestimmbar (*Pergande*). Offen bleiben Angaben zur diagnostischen Spezifität bei anderen inneren Erkrankungen (*Wisser*).

In der Chirurgie und Intensivmedizin wird die Harnenzymdiagnostik vor allem für die frühzeitige Erkennung sekundärer Nierenschädigungen empfohlen, um damit weitere nephrotoxische Einflüsse (Antibiotikatherapie) zu vermeiden (*Liebert, Price*).

Harnenzyme werden bei Diabetikern (Typ I) ohne objektivierbare Nierenfunktionseinschränkung (normaler Kreatininwert im Serum, Proteinausscheidung < 150 mg/24 Stunden) vermehrt ausgeschieden (*Schimke*). Dies betrifft vor allem die N-Acetyl- β -D-glucosaminidase, während die Alaninaminopeptidase, alkalische Phosphatase, γ -Glutamyltransferase und Ribonuclease seltener erhöht sind (*Schimke, Price, Whiting*). Erhöhte N-Acetyl- β -D-glucosaminidase-Ausscheidungen werden nicht nur bei Diabetikern mit Mikroalbuminurie (> 15 μ g/min), dem bisher frühzeitigsten Indikator einer diabetischen Nephropathie, sondern auch schon bei Patienten mit nur schlechter Diabetesstoffwechselführung (HbA_1 > 10%), aber noch ohne Mikroalbuminurie gefunden (*Price*). Vermehrt wird die B-Form ausgeschieden (*Whiting*). Bei behandelten Typ I-Diabetikern wurde zum Zeitpunkt der Diagnose und 5 Jahre danach ein Anstieg der Gesamtaktivität auf das etwa 4-fache und ein Abfall des A/B-Isoenzymverhältnisses auf die Hälfte (von 2,8 auf 1,74) beobachtet, während andere Kenngrößen der Nierenfunktion (Gesamtprotein, Albumin im Harn usw.) weiterhin normal blieben. Typ II-Diabetiker zeigten nach erfolgreicher Behandlung eine verminderte Enzymausscheidung. Es wurde allgemein eingeschätzt, daß die N-Acetyl- β -D-glucosaminidase-Bestimmung möglicherweise ein frühzeitiger, die Mikroalbuminurie ergänzender Indikator der diabetischen Nephropathie ist. Erst längerfristige Untersuchungen werden hier endgültig Klarheit erbringen müssen (*Whiting*).

Bei Patienten mit primärer arterieller und renovaskulärer Hypertonie ohne Nierenfunktionseinschränkung sind erhöhte Enzymausscheidungen im Harn (Lactatdehydrogenase, N-Acetyl- β -D-glucosaminidase, γ -Glutamyltransferase, Leucinaminopeptidase) als Zeichen einer hypertoniebedingten Nierenschädigung zu werten (*Metz-Kurschel*). Durch Normalisierung des Blutdruckes wurde eine Normalisierung der Harnenzymexkretion, oftmals jedoch erst nach Monaten, erzielt. Dies ist ein Hinweis darauf, daß hypertoniebedingte, latente Nierenschädigungen nach Blutdrucknormalisierung reversibel sind. Zu beachten ist

jedoch, daß z. B. durch Captopril-Behandlung vermehrt Enzyme ausgeschieden werden (*Sonkodi*).

Nephrotoxizität

Die Bestimmung der Enzymausscheidung wird als sehr hilfreich angesehen, wenn noch keine Erfahrungen bei der Therapie mit einer potentiell nephrotoxischen Substanz vorliegen (*Wisser*). Hier werden zukünftige Aufgaben für die Grundlagenforschung gesehen (*Dubach*). Welches Enzym bestimmt werden sollte, ist abhängig von der nephrotoxischen Substanz, ihrem Angriffspunkt in der Zelle und dem Therapieregime. Unter Cisplatintherapie ist z. B. die Alaninaminopeptidase-Ausscheidung höher als die N-Acetyl- β -D-glucosaminidase-Ausscheidung, während sich dies bei Amikacin-Therapie umgekehrt verhält (13). Auch methodische Gründe beeinflussen die Wahl eines Enzyms. Cytostatika hemmen z. B. die Acylase in therapeutischen Dosen vollständig, so daß ein solches Enzym für die Beurteilung einer möglichen Nierenschädigung ungeeignet ist (*Hütter*).

In Modelluntersuchungen an Ratten wurden am 6. Tag nach Gentamicinapplikation (täglich 10 mg/kg) im Urin erhöhte Aktivitäten von Bürstensaumenzymen und aus Lysosomen festgestellt (*Gruev*). Morphologisch zeigten sich in der Niere eine vermehrte Zahl und Vergrößerung sekundärer Lysosomen. Die Enzymaktivität im Nierengewebe nahm erst bei erhöhter Gentamicinapplikation (80 mg/kg) ab; gleichzeitig wurden dann auch nekrobiotische Veränderungen feststellbar. Diese Ergebnisse unterstützen die eingangs erwähnte Hypothese der Enzymfreisetzung durch lysosomale Mechanismen (*Haschen*). Unter Gentamicintherapie wird das Isoenzymmuster der N-Acetyl- β -D-glucosaminidase-Ausscheidung bei operierten Patienten verändert. Es treten die sogenannten Intermediärformen I_1 und I_2 verstärkt auf (*Price*).

Bei Behandlungen mit Cytostatika wie Methotrexat (*Dreller, Nekulova*) und Antibiotika wie Cefotaxim und Tobramycin (*Wiecek*) werden verstärkte Enzymausscheidungen beobachtet. Sie gehen Kreatininerhöhungen im Serum voraus. Insgesamt erlauben aber alle bisher mitgeteilten Studien dieser Art keine prädiktive Aussage über eine wirkliche Nierenschädigung (*Guder*). Es ist in Zukunft notwendig, sich darüber Rechenschaft abzulegen, wo die Grenzen zwischen physiologischen, pathologischen und toxikologischen Veränderungen wirklich liegen (*Dubach*).

Nierentransplantation

Die Meinungen in der Literatur über die Aussagekraft von Harnenzymbestimmungen zur Früherkennung von Rejektionskrisen nach Nierentransplantation sind widersprüchlich. Sie variieren zwischen „diagnostisch wertvoll“ bis „diagnostisch nicht brauchbar“ ((14), *Jung*). Dies hat sowohl klinische Gründe (allgemeine Unsicherheit bei der Erkennung von Rejektionen; unterschiedliche Kriterien wie z. B. bioptischer Befund, klinische Zeichen bei der Festlegung einer Rejektion; unzureichende Patientenzahl; Vergleich von eigentlich nicht vergleichbaren Gruppen) als auch methodische Ursachen (Bestimmung verschiedener Enzyme; Bestimmung gleicher Enzyme mit verschiedenen Methoden; unterschiedliche Angaben der Harnenzymausscheidung, z. B. als katalytische Konzentration, Zeit- oder Kreatinin-bezogene Ausscheidung) (14). Erforderlich sind stets Angaben der diagnostischen Validitätskenngrößen Sensitivität, Spezifität, Effizienz. Am häufigsten werden in der Literatur die Enzyme Alaninaminopeptidase und N-Acetyl- β -D-glucosaminidase empfohlen; tägliche Bestimmungen bilden die Voraussetzung. Eine erhöhte N-Acetyl- β -D-glucosaminidase-Ausscheidung wird als Bestätigung für die klinische Diagnose einer Rejektionskrise angesehen (*Whiting*). In vergleichenden Untersuchungen (Alaninaminopeptidase, N-Acetyl- β -D-glucosaminidase, alkalische Phosphatase, γ -Glutamyltransferase, Lysozym) erwies sich die Alaninaminopeptidase mit einer Sensitivität von 0,93 als das diagnostisch empfindlichste Enzym (14). Vorteilhaft und notwendig sind multivariate Auswertungen zusammen mit anderen Kenngrößen (*Kotanko*). So ergab die Kombination N-Acetyl- β -D-glucosaminidase, Neopterin im Harn und Kreatinin im Serum bei 67 nierentransplantierten Patienten eine Sensitivität von 100%, eine Spezifität von 92% und einen positiven prädiktiven Wert von 19%. Die Diagnose mittels dieser Kombination von Kenngrößen ging der klinischen Diagnose 2–3 Tage voraus. Ähnlich gute Ergebnisse wurden durch Diskriminanzanalyse erreicht (*Pantscheva-Haschen*). Von 13 klinischen und paraklinischen Kenngrößen erwiesen sich die Alaninaminopeptidase, Harnweiß, Kreatinin im Serum, Transplantatschmerz und Transplantatvergrößerung als aussagekräftigste Kombination. Mit Hilfe der Diskriminanzformel betrug die Effizienz der Trennung von 106 Rejektionen und 28 Normalverläufen 0,98.

Literatur

1. Guder, W. G. & Heidland, A. (1986) *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 24, 611–620.
2. Guder, W. G. & Ross, B. D. (1984) *Kidney Int.* 26, 101–111.
3. Schmid, H., Mall, A. & Bockhorn, H. (1986) *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 24, 961–970.
4. Heinert, G., Scherberich, J. E., Mondorf, W. & Weber, W. (1983) *Eur. Urol.* 9, 235–241.
5. Dietrich, B., Hütter, H. J. & Haschen, R. J. *Z. Med. Labor.-Diagn.*, im Druck.
6. Grötsch, H., Hropot, M., Klaus, E., Malerczyk, V. & Mattenheimer, H. (1985) *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 23, 343–347.
7. Maruhn, D. (1983) *Z. Inn. Med.* 38, 557–564.
8. Noto, A., Ogawa, Y., Mori, S., Yoshioka, M., Kitakaze, T., Hori, T., Nakamura, M. & Miyaka, T. (1983) *Clin. Chem.* 29, 1713–1716.
9. Yuen, C. T., Kind, P. R. N., Price, R. G., Praill, F. G. & Richardson, A. C. (1984) *Ann. Clin. Biochem.* 21, 295–300.
10. Jung, K. & Nesener, E. (1987) *Z. Med. Labor.-Diagn.*, im Druck.
11. Maruhn, D., Wehling, K. & Metz, U. (1986) *Clin. Chim. Acta* 160, 119–122.
12. Price, R. G. (1982) *Toxicology* 23, 99–134.
13. Diener, U., Knoll, E., Langer, B., Rautenstrauch, H., Ratge, D. & Wissner, H. (1981) *Clin. Chim. Acta* 112, 149–157.
14. Jung, K., Diego, J., Strobelt, V., Scholz, D. & Schreiber, G. (1986) *Clin. Chem.* 32, 1807–1811.

Doz. Dr. sc. Klaus Jung
Abteilung für experimentelle
Organtransplantation
Bereich Medizin (Charité)
der Humboldt-Universität zu Berlin
Leninallee 49
DDR-1017 Berlin

Prof. Dr. sc. med. U. Burchardt
Klinik für Innere Medizin
des Bezirkskrankenhauses
Wilhelm-Pieck-Str. 317
DDR-1200 Frankfurt/Oder